ITEM 210 : PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE DIFFUSE

DÉFINITION

Pneumopathies interstitielles diffuses (**PID**) = pneumopathies infiltrantes (ou infiltratives) diffuses ➞ ayant en commun :
- Imagerie Tx : **opacités parenchymateuses diffuses**, non systématisées, bilatérales et symétriques (mais 10 % des radiographies sont normales).
- Anatomopathologie : **atteinte de l'interstitium pulmonaire** (tissu conjonctif de soutien des axes broncho-vasculaires, cloisons (septa) inter et intra lobulaires) **± atteinte de l'espace alvéolaire** dans certains cas, par des cellules inflammatoires.
➞ Aboutit à une **fibrose avec désorganisation irréversible** de l'architecture pulmonaire.

Rappel : lobule pulmonaire = unité respiratoire terminale à forme polyédrique de 1-2,5 cm de diamètre, à sommet hilaire et à base pleurale, séparée des lobules voisins par des septa inter lobulaire. Chaque lobule est centré sur une bronchiole terminale accompagnée d'une artère centro-lobulaire. En périphérie du lobule (dans les septas) cheminent le retour veineux et lymphatique.

- Retentissement fonctionnel/clinique : **dyspnée**, **toux**, crépitants fréquents, **hypoxémie à l'effort,** jusqu'à **l'insuffisance respiratoire.**

DÉMARCHE DIAGNOSTIC ET PEC

- En fonction du tableau clinique : **PID aiguë** *vs* **PID subaiguë ou chronique (PID-SC).**
- En fonction de l'étiologie :
  - **PID secondaires = de cause connue : infectieuses** (virales, bactériennes, fongiques, parasitaires)**, cardiogéniques, médicamenteuses,** mais aussi métaboliques (maladies de surcharge), tumorales, immunologiques (connectivites, vascularites).
  - **PID de cause inconnue** = idiopathiques (les + fréquentes).

PID aiguës (< 3 sem)	PID - SC	
	Cause connue (35 %)	**Cause inconnue (65 %)**
- Infectieuse : pneumonies aiguës communautaires (**PAC**) **graves,** pneumocystose - Cardiogénique : **OAP** **- SDRA** **- Acutisation** d'une PID-SC Plus rares : pneumopathies médicamenteuses, hémorragie intra-alvéolaire, pneumopathie à éosinophiles ou associées à certaines connectivites	1. PID au cours des **connectivites** - Polyarthrite rhumatoïde ++ - Sclérodermie 2. **Pneumonies d'hypersensibilité** - Poumon d'éleveur d'oiseaux ++ - Poumon de fermier 3. Pneumopathies **médicamenteuses** 4. **Proliférations malignes** - Lymphangite carcinomateuse ++ - Adénocarcinomes lépidiques - Lymphome 5. **Pneumoconioses** : Silicose, Asbestose 6. Infectieuses : **Tuberculose,** pneumocystose 7. **Insuffisance cardiaque gauche**	8. **Sarcoïdose** 9. **PID idiopathiques (PID-i)** - Fibrose pulmonaire idiopathique (**FPI**) = **55 %** - Pneumopathie interstitielle non spécifique (**PINS**) 25 % - Pneumopathie organisée cryptogénique (**POC**) - Autres 10. Autres entités bien définies - Histiocytose langerhansienne - Lymphangioléiomyomatose - Autres

PID AIGUË

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

- **Clinique** : dyspnée aiguë/rapidement progressive, toux, jusqu'à la détresse respiratoire, +- signes associés.
- **Contexte** : . ATCD personnels (cancer, hémopathie maligne, facteurs de risque cardio-vasculaires).
  . Immunodépression = **ID** (statut VIH, exposition à des drogues immunosuppressives).
  . Exposition à des agents susceptibles d'entraîner un œdème lésionnel (mdct, particule, gaz toxique, drogue).
- **Toujours penser à l'OAP** (fréquence +++).
- **Bilan biologique** : hémocultures, antigénuries, PCR virales nasopharyngée, bilan cardiaque (ECG, NT pro BNP, ETT), +- D-dimères.
- **LBA** : si réalisable + cause cardiaque éliminée (++ si immunodéprimé) :
  . Très performant pour le diagnostic des infections (notamment chez **l'immunodéprimé** : infection non fébrile).
  . Orientation diagnostique dans les autres cas.
- **Rx thoracique** puis **Scanner thoracique** si doute diagnostique, pour préciser des anomalies vues à la radiographie thoracique ou si suspicion EP (à éliminer).

4 étiologies	OAP	Pneumonie infectieuse	SDRA	Acutisation de PID-SC
Fièvre	-	+	±	±
Agent causal/ mécanisme	IDM Valvulopathie mitrale Surcharge hémodynamique	PAC (pneumocoque, légionelle, mycoplasme, chlamydiae, grippe, Covid-19) Miliaire tuberculeuse Pneumonies chez ID (pneumocystose)	Agression - Exogène - Endogène	Les + fréquents : - Médicaments - Acutisation de FPI
Terrain/ anamnèse/ clinique	HTA, Coronaropathie Valvulopathie Expectoration mousseuse Orthopnée	Contage (tuberculose, grippe, covid-19) Immunodépression (VIH, greffe, cancer)		Cf PID-SC
Éléments du diagnostic	ECG BNP ETT Test aux diurétiques	Hémoc, antigénuries Écouvillon nasopharyngé (grippe) Expectoration (BK) LBA (si immunodéprimé)	GDS Hémoc ECG, BNP, ETT	Cf PID-SC
Radiologie	Cardiomégalie Flou péri-hilaire	Nodules, infiltrats, excavation (TB pulm) Micronodules à contours nets (miliaire TB)		Cf PID-SC

TTT SANS RETARD !

- Transfert en **réanimation** si détresse respiratoire.
- **O2 à haut débit ± assistance ventilatoire.**
- Fièvre → **ttt anti-infectieux probabiliste à large spectre** couvrant :
  . Pneumocoque + germes intracellulaires (PAC grave).
  . *P. jirovecii* (PJ) (contexte ID + imagerie compatible).
  . *M. tuberculosis* (imagerie compatible + sévérité).
- **Diurétiques** si doute sur une insuffisance cardiaque.
- **Arrêt immédiat de toute drogue potentiellement pneumotoxique** (cf. Pneumotox).

PID SUBAIGUË/CHRONIQUE (PID-SC)

DG

Dyspnée d'effort d'apparition **progressive**, ± **toux sèche** : non spécifiques.
Plus rarement : - **Crépitants secs** (type **velcro**) ou **hippocratisme digital** (non spécifique).
- Découverte **fortuite** sur une **imagerie thoracique.**
- Découverte au cours du **bilan** d'une autre affection (**connectivite** ++).

INTERROGATOIRE

- **Terrain** (âge, sexe, ethnie).
Sarcoïdose ➞ Sujets à peau noire (RR x 10).
Femme en âge de procréer ➞ Lymphangioléiomyomatose.
- **Tabagisme** : certaines PID s'observent presque exclusivement chez les fumeurs (histiocytose ++).
- **Toxicomanie** : Les drogues/produits de coupe peuvent induire des PID aiguës/PID-SC (quelle que soit la voie d'utilisation).
- **Médicaments** (www.pneumotox.com) même si la prise est ancienne.
- **Expositions environnementales** professionnelles et domestiques :
  - **Pneumoconioses** : amiante, silice.
  - **PHS** : antigènes organiques d'origine animale (ex. éleveurs d'oiseaux), bactérienne (ex. actinomycètes du foin humide dans le poumon de fermier), fungique (moisissures domestiques).
- Signes fonctionnels évocateurs de connectivite : **arthralgies, myalgies, syndrome sec, syndrome de Raynaud.**

C

Signes généraux : non spécifiques et observés dans de nombreuses PID.
Signes de connectivites : déformation articulaire, sclérodactylie, télangiectasie, faiblesse musculaire, mains de mécanicien.

EFR

- Demander une mesure des **volumes pulmonaires, des débits et de la DLCO.**
- **Sont associés : . Gazométrie artérielle souvent associée : recherche d'hypoxémie.**
. **Test de marche des 6 minutes :** désaturation (↓ SpO2) à l'effort, distance parcourue (++ suivi).
➞ Importance dans les **indications thérapeutiques et dans le suivi.**
1) Trouble ventilatoire restrictif (TVR) pur :
↘ Capacité pulmonaire totale (**CPT < 80 %**).
↘ Homogène des volumes (capacité vitale) et des débits (VEMS) avec un rapport **VEMS/CV** normal **(> 70 %).**
2) Altération de la fonction « échangeur » du poumon :
↘ Diffusion du CO (**DLCO < 70 %** de la valeur théorique → trouble de la diffusion alvéolo- capillaire).
= Altération la plus précoce.

NB : Le TVR et l'hypoxémie n'ont **aucune valeur d'orientation** étiologique

RADIO

Radio thoracique :
- **Opacités pulmonaires bilatérales**, parenchymateuses, syndrome alvéolo-interstitiel, syndrome réticulo-nodulaire.
- **Signes de fibrose** : diminution de taille des poumons, ascension des coupoles diaphragmatiques.
- À compléter par un TDM thoracique +++.

SCANNER THORACIQUE

- **TDM thoracique =** pierre angulaire si technique adaptée (**coupe fine, en haute résolution**) + radiologue expérimenté.
- **Au diagnostic et pendant le suivi.**

5 Lésions élémentaires *(images p217-221 CEP)*

Micronodules (< 3 mm) **Nodules** (3 - 30 mm)	- Distribution **périlymphatique** : . Interstitium périphérique : **sous-pleural.** . Interstitium **péribronchovasculaire.** - Distribution **hématogène** : miliaire. - Distribution **centro-lobulaire.**
Lignes et **réticulations**	Accentuation/visualisation de structures anatomiques normalement non visibles (cloisons interlobulaires et intra-lobulaires). ➞ **Opacité réticulaire** : les opacités linéaires s'entrecroisent et donnent un aspect en filet (réseau). - Réticulations **inter**lobulaires à **larges mailles** polyédriques. - Réticulations **intra**lobulaires à **petites mailles.**
Épaississement péri-bronchovasculaire.	
Hyperdensités (HD) ± bronchogramme aérique	**Condensation alvéolaire** = HD effaçant les contours des Vx et les parois bronchiques. **Verre dépoli** = HD n'effaçant pas les contours des vaisseaux et des parois bronchiques.
Kyste	**Rayon de miel** = Espaces kystiques aériques limités par des parois épaissies, jointifs, en couches successives à disposition sous-pleurale.
Signe associé	**Bronchectasies de traction** (↓ élasticité du parenchyme, paroi bronchique normale donc pas symptomatiques).
Topographie des lésions	Lobaire supérieur/moyen ➞ Sarcoïdose, Histiocytose, silicose… Lobaire inférieur ➞ FPI, Asbestose, PID des connectivites.

Regroupements syndromiques = **profils radiologiques.**	**Patterns** : lésions prédominantes, leur topographie et lésions associées. → Pierre d'angle de l'orientation étiologique.

- Autres éléments **: adénopathies médiastinales ou hilaires** (sarcoïdose, silicose, lymphangite carcinomateuse…)**, anomalies pleurales** (asbestose)**…**

<table>
<tr><td>BILAN DE PID</td><td colspan="2">- Syndrome inflammatoire biologique (NFS, CRP).
- Hyperéosinophilie, lymphopénie (NFS).
- Insuffisance cardiaque (BNP), insuffisance rénale (créatinémie).
- PHS (dosage de précipitine sérique = IgG anti déjection d'oiseau, moisissures de foin, etc.)
- Sarcoïdose (calcémie, calciurie, ECA pour le suivi).
- Connectivite (AAN, anti-ADN natif, ENA, CPK, ANCA, FR, anti CCP, Protéinurie, ECBU).
- Sérologie VIH (infections opportunistes).
- EPP (hypergamma polyclonale…)
- +- : dosage des sous-classes d'IgG, DOT-myosite, DOT-sclérodermie.</td></tr>
<tr><td>LBA ++</td><td colspan="2">Réalisé au cours d'une fibroscopie bronchique (FB).
Attention, risque de dégradation respiratoire (indication à discuter).
- Formule cytologique ➙ orientation étiologique (N = 80-90 % macrophages, 15-20 % lymphocytes, 5 % PNN, < 2 % PNEo).
Alvéolite = augmentation de la cellularité totale, en fonction des cellules prédominantes :
• Macrophages : FPI, pneumoconiose.
• Lymphocytes : sarcoïdose, PHS, médicaments, infections, tuberculose, MAI.
• Eosinophiles : pneumopathie à éosinophiles, médicaments, MAI.
• Neutrophiles : FPI, infections, asbestose, médicaments.
• Hémorragique (macroscopiquement, ou nbreux sidérophages : score de Golde) : OAP, infections, MAI.
- Recherche microbiologique (bactérienne + mycobactéries, virale, fongique, parasitaire), anatomopathologique, +- phénotypage lymphocytaire (sarcoïdose : CD4 prédominants, PHS : CD8 prédominants).
- Diagnostic certain : cellule maligne, agent infectieux pathogène, sidérophages.</td></tr>
<tr><td rowspan="6">HISTO <10-15 %</td><td colspan="2">- En cas d'absence de diagnostic après examens biologiques, fonctionnels, radiologiques et fibroscopiques (+LBA).
- À décider en RCP.</td></tr>
<tr><td>Biopsies d'éperons de division bronchique, en FB ➙ Muqueuse bronchique</td><td>Diagnostic des processus lymphophiles diffus atteignant la muqueuse bronchique : sarcoïdose, lymphangite carcinomateuse.</td></tr>
<tr><td>Biopsies transbronchiques (BTB) en FB ➙ Parenchyme : bronchioles terminales et des quelques alvéoles adjacentes</td><td>- Diagnostic de certitude :
• Sarcoïdose (stades 2, 3 et 4).
• Lymphangite carcinomateuse.
• Miliaire tuberculeuse.
• Pneumopathie organisée.
- Non contributives et dangereuses dans les autres PID.</td></tr>
<tr><td>Ponction échoguidée par voie FB des adénopathies médiastinales (EBUS)</td><td>- Sarcoïdose.
- Lymphangite carcinomateuse.
- Tuberculose ganglionnaire.
- Lymphome.</td></tr>
<tr><td>Biopsies pulmonaires chirurgicales (par vidéothoracoscopie) = BPC</td><td>- Après discussion multidisciplinaire (DMD), si impact sur le traitement.
- Pour la caractérisation des lésions histologiques au cours de PID non typiques ➙ profils histologiques ➙ orientation.</td></tr>
<tr><td>Prélèvements histologiques extrathoraciques</td><td>- Biopsies de lésions extrathoraciques en cas d'affection systémique (sarcoïdose, myopathies inflammatoires, vascularite).
- Biopsies de glandes salivaires accessoires (BGSA) : sarcoïdose, syndrome de Gougerot- Sjögren.</td></tr>
<tr><td>SYNTHÈSE DIAGNOSTIQUE</td><td colspan="2">La démarche diagnostique doit être méthodique et graduelle (par étape) :
1. Histoire clinique (expositions) + examen clinique (signe connectivite) + bio + Scan Tx en haute résolution (pattern radiologique).
2. EFR +- gazométrie artérielle +- test de marche des 6 minutes.
3. Fibroscopie bronchique + LBA ± biopsie bronchique (si suspicion sarcoïdose, lymphangite carcinomateuse).
4. ± Biopsie transbronchique ± biopsie d'ADP médiastinale ou extra-thoracique (BGSA, biopsie rénale) selon l'orientation étiologique.
5. Discussion multidisciplinaire (DMD) +++ en raison de la complexité du raisonnement face à une PID.
6. BPC : en fonction de l'état du patient et conséquence thérapeutique attendue.
Évoquer en premier lieu : . Les PID les plus fréquentes.
. Les PID nécessitant des mesures rapides (OAP, SDRA, infections, néoplasie, mdct, sarcoïdose).</td></tr>
</table>

LES PRINCIPALES PID

FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE (FPI)	**Épidémiologie**	- La plus fréquente des PID de cause inconnue, après la sarcoïdose : incidence 10/100 000 hab/an. - Pronostic de la FPI très sombre : **médiane de survie à 3 ans sans traitement.** - Âge moyen de survenue = **68 ans**, légère prédominance **masculine, tabagisme** dans 60-80 % des cas. - Idiopathique : pas de facteur étiologique, diagnostic d'élimination.
	Signes cliniques	- Dyspnée d'effort d'aggravation progressive + Toux sèche. - Râles crépitants secs aux bases. - Pas d'atteinte extra-respiratoire en dehors d'un **hippocratisme digital** (40 %).
	RTx	± Normale au début, puis opacités réticulées, prédominant aux bases et dans les régions sous-pleurales.
	TDM	**1) Kystes en rayon de miel.** **2) Réticulations intra-lobulaires.** **3) Bronchectasies de traction.** **4) Prédominant en sous pleural et aux bases.**
	EFR	Trouble ventilatoire **restrictif** et ↓ **DLCO.** L'**hypoxémie** peut au début ne se démasquer qu'à l'effort **(↓ SpO_2 au test de marche de 6 min**).
	Bilan sanguin	Biologie normale. Bilan auto-immun négatif. (éliminer les diagnostics différentiels).
	Histologie	- **LBA** : possible alvéolite neutrophilique et éosinophilique, mais ++ utile pour **éliminer les diagnostics différentiels.** - **Biopsie pulmonaire chirurgicale** seulement si tableau scanner atypique et impact thérapeutique. ➝ Aspect de pneumopathie interstitielle commune (**PIC**) = Usual Interstitial Pneumonia (**UIP**).
	Traitement	**Anti-fibrosants** : ralentissent le déclin de la fonction respiratoire, réduisent le risque d'exacerbation et améliorent probablement la survie.
PINS	PINS = **Pneumopathie interstitielle non spécifique** ➝ un profil radiologique et histopathologique particulier. - **PINS idiopathique** : âge plus jeune (< 50 ans) et meilleur pronostic que la FPI. ➝ Diagnostic de certitude nécessite une biopsie. Traitements : immunosuppresseurs ou anti-fibrosants. - **PINS secondaires** : **connectivites +++** (atteintes respiratoires les plus fréquentes) ou **médicamenteuse.**	
PNEUMOPATHIE D' HYPERSENSIBILITÉ	Contexte	- Inhalation répétée **d'antigènes organiques domestique** (oiseaux de compagnie, moisissures) ou **professionnel** (agriculture : moisissures ou actinomycètes dans le foin moisi, déjections d'oiseaux, ou exposition fongique des fabricants de fromage) ➝ possible **maladie professionnelle.** - Rares chez le fumeur. - Symptomatologie souvent rythmée par l'exposition.
	2 types de PHS	- **Non fibrosante** (aiguë ou subaiguë) : **syndrome pseudo-grippal fébrile** quelques heures après l'exposition antigénique délétère ; l'évolution peut être spontanément favorable après éviction ou évolution en plusieurs semaines ou mois avec **toux, dyspnée d'effort et râles crépitants ± râles piaulants (squeaks).** **- Fibrosante** : le plus souvent évitable lors de l'arrêt de l'exposition. Aspect de fibrose type FPI-like.
	Imagerie	- Formes non fibrosantes (aiguës et subaiguës) : . RTx : opacités infiltrantes diffuses bilatérales. . Scanner : **verre dépoli**, atténuations en **mosaïque**, **micronodules** centro-lobulaires, **trappage** aérien, dans les **parties supérieures** du poumon. - Formes fibrosantes : **fibrose** non prédominante aux bases, avec micronodules, atténuations en **mosaïque** et pattern à **3 densités** ou **trappage** aérien.
	LBA	**Alvéolite lymphocytaire** typiquement, prédominance de LTCD8+.
	Précipitines sériques	**IgG** spécifiquement dirigées contre l'antigène suspecté. Sa détection **confirme l'exposition**, mais ne permet **pas** à elle seule **d'affirmer la maladie**. L'absence des précipitines **n'exclut pas** le diagnostic.
SYNTHÈSE DIAGNOSTIQUE		= Contexte clinique, scanographique, fonctionnel (EFR) et environnemental évocateur ± sérologie positive Biopsie pulmonaire chirurgicale : exceptionnel.
PNEUMOCONIOSE	**- Fibroses** pulmonaires secondaires à **l'inhalation de poussières minérales.** **- Maladies professionnelles** reconnues par la Sécurité Sociale ➝ **CURRICULUM LABORIS** +++ à établir, mais exposition domestique possible. - Clinique aspécifique, **importance de l'interrogatoire +++** et signes évocateurs à l'imagerie.	
	Asbestose	- La plus fréquente, secondaire à l'inhalation de **fibres d'amiante.** - Présentation clinique aspécifique (dyspnée d'effort) voire totalement silencieuse. - Circonstances de découverte : RTx réalisée pour une autre raison/surveillance systématique d'un sujet exposé. - TDM Tx : profil de FPI : micronodules centrolobulaires, réticulations, verre dépoli, rayons de miel, **principalement sous pleurales et aux deux bases**, ou encore **plaques pleurales ± calcifiées** (inconstant, élément diagnostique important). - La présence de **particules d'amiante dans le LBA ou le tissu pulmonaire** (biopsie), sous forme de corps ferrugineux ou de corps asbestosiques, permet d'affirmer l'exposition, mais pas la maladie. - Diagnostic : contexte clinique, scanographique, fonctionnel et environnemental évocateur. - Aggravation progressive de la fibrose et évolution vers l'insuffisance respiratoire chronique.

	Silicose	- Secondaire à l'inhalation de **silice libre cristalline,** avec une phase de latence **très longue.** - Métiers : mineurs de charbon (rare en France avec la fermeture des mines), tailleurs de pierre/ardoise, employés au décapage au jet de sable, ouvriers des fonderies et du bâtiment, **prothésistes dentaires** ayant travaillé en milieu non protégé (cas actuels en France). - Imagerie : opacités micronodulaires diffuses prédominant dans les **lobes supérieurs**, pouvant confluer jusqu'à donner des masses pseudo-tumorales caractéristiques + calcifications ganglionnaire médiastinales en **coquille d'œuf.** - Fibro/LBA : alvéolite macrophagique, corps biréfringents, nodules silicosiques à l'anapath.
PROLIFÉRATION TUMORALE	**Lymphangite carcinomateuse**	- ATCD tumeur primitive connue : les plus fréquemment cancers bronchique, mammaire, gastrique plus rarement pancréatique ou prostatique. - Clinique : toux sèche rebelle et une polypnée, d'apparition progressive. - RTx : opacités linéaires **aux bases.** - Scanner : typiquement un **épaississement irrégulier et nodulaire des septa interlobulaires** (réseau à grandes mailles polyédriques) ± des nodules et micronodules. - Les biopsies d'éperons de division bronchiques ou les biopsies transbronchiques : confirment le diagnostic.
	Carcinome lépidique	- Clinique : dyspnée non fébrile d'apparition progressive + expectoration abondante et claire. - Imagerie : plages en verre dépoli ± plages de condensation. - Les biopsies pulmonaires (transbronchiques ou transthoraciques) confirment le diagnostic.
ASSOCIÉES AUX MALADIES SYSTÉMIQUES		- Maladies auto-immunes les plus souvent responsables : **polyarthrite rhumatoïde, Gougerot-Sjögren, myosites/dermatomyosites et sclérodermie systémique.** - **Signes extra-pulmonaires parfois discrets** voire absents, rechercher principalement : phénomène de Raynaud, myalgies, faiblesse musculaire, arthralgies/arthrites. - **Atteinte pulmonaire à dépister au diagnostic** même en l'absence de symptôme respiratoire.